

Case report: alla FINE...RENONE vince anche la paura

Maria Grazia Asciola, Carlo Garofalo

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Divisione UOC Nefrologia e Dialisi,
Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

Indice

Malattia renale cronica associata a Diabete Mellito	3
Caso clinico: esperienza in real life dell'utilizzo del Finerenone nella malattia renale diabetica	5
Conclusioni	9
Bibliografia	10

© 2025 Clinical Practice

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 60 del 17.02.2019

BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO

Anno VII | n. 06 | 2025

Editore

Clinical Network Srl

Via Gallarate, 106

20151 Milano

Tel. +39 02 3669 2890

redazione@clinicalnetwork.it

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)

ISSN 2785-3047 (Printed)

Case report: alla FINE...RENONE vince anche la paura

Il caso clinico proposto rappresenta un esempio della gestione della malattia renale diabetica (DKD) come da linee guida *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024* e si propone di valutare gli effetti della terapia con Finerenone dopo un anno di follow-up, in un paziente già in trattamento con RAS-inibitori ed SGLT2-inibitori.

Malattia renale cronica associata a Diabete Mellito

Definizione

La nefropatia diabetica è il termine usato per esprimere il danno renale determinato dal diabete mellito. La definizione di nefropatia diabetica non può prescindere da una valutazione istologica che ne documenti le alterazioni renali. Di conseguenza, si può parlare di nefropatia diabetica solo dopo aver eseguito una biopsia renale. Nella pratica clinica, in assenza di un referto biopsico, si usa parlare di "malattia renale cronica associata a diabete mellito", quando, in presenza di una lunga storia di diabete mellito, sia presente albuminuria persistente e/o riduzione del Glomerular Filtration Rate (GFR).

Patogenesi

Un ruolo importante nella patogenesi della nefropatia diabetica è svolto dall'alterazione del feedback tubuloglomerulare: l'iperglicemia conduce a glicosuria, il glucosio filtrato viene maggiormente riassorbito, attraverso i cotrasportatori SGLT2, insieme al sodio, che arriverà, quindi, in minor quantità a livello distale, con mancata attivazione della macula densa, vasodilatazione dell'arteriola afferente e iperfiltrazione glomerulare. Seguono lo stress capillare, il danno ossidativo, comparsa di albuminuria ed evoluzione fibrotica cronica, amplificati anche dalla formazione dei prodotti di glicosilazione avanzata (AGEs).

Clinica

La malattia renale cronica associata a diabete è tipicamente asintomatica. Pertanto, la valutazione clinica si basa prevalentemente sul dosaggio periodico di creatininemia (con stima del GFR) e albuminuria, utili nel follow up, ma anche nello screening in soggetti diabetici, come suggerito dalle linee guida ADA (American Diabetes Association) e KDIGO 2024.^{1,2}

La storia naturale della patologia è caratterizzata da una prima fase di iperfiltrazione glomerulare (quindi GFR normale o aumentato) e una seconda fase di danno renale con riduzione del GFR e comparsa di albuminuria. Per questo, l'albuminuria

A2 resta il più precoce biomarcatore clinico-prognostico che sottende le modificazioni microvascolari renali ed è associata a progressione verso un'albuminuria A3 e riduzione del GFR^{3,4}, mentre un'albuminuria A3 è indicatore prognostico di maggior rischio di ESKD ed eventi cardiovascolari.⁵⁻⁷

L'entità dell'albuminuria è estremamente variabile: in casi severi può superare la soglia di 3,5 g/24h configurando il quadro di sindrome nefrosica^{8,9}, ma è anche possibile una regressione dell'albuminuria, soprattutto in presenza di un ottimale controllo glicemico, pressorio e lipidico, con conseguente riduzione del rischio di End-Stage Kidney Disease (ESKD).¹⁰

Il naturale declino del GFR determinato dalla senescenza renale, in soggetti sani, è di circa 1 mL/min/anno¹¹, mentre è più rapido nei soggetti con nefropatia diabetica (>3 mL/min/anno), soprattutto con storia di diabete da oltre 10 anni e/o retinopatia, albuminuria A3 e GFR basale <60 mL/min/1,73 m².¹²⁻¹⁶

Il rapido declino del GFR si registra indipendentemente dalla regressione o meno dell'albuminuria^{17,18}, tuttavia, sembra essere di minor entità in soggetti normoalbuminurici.¹⁹⁻²³

Pertanto, l'albuminuria e il declino del GFR sono fattori indipendenti e addizionali che condizionano il rischio di eventi cardiovascolari e maggior mortalità.^{5, 24-27}

L'albuminuria si configura quindi come un biomarcatore precoce e spesso clinicamente silente (talora nota anche come *silent killer*), non solo di danno renale, ma anche di aumentato rischio cardio-renale e di mortalità.^{28,29}

Diagnosi

La diagnosi di nefropatia diabetica si basa su reperti istologici valutati con biopsia renale.

Secondo la classificazione di Renal Pathology Society³⁰ la nefropatia diabetica è definita come:

- Classe I: ispessimento isolato della membrana basale glomerulare (>430 nm nei maschi e >395 nm nelle femmine);
- Classe II: espansione mesangiale lieve (IIa) se l'area di espansione è <25% del totale del mesangio o severa (IIb) se >25%;

- Classe III: almeno un nodulo di Kimmelstiel-Wilson (glomerulosclerosi nodulare intercapillare) o glomerulosclerosi <50%;
- Classe IV: glomerulosclerosi >50%.

Sono comuni anche la ialinosi arteriolare e l'arteriosclerosi³¹ e la fibrosi tubulointerstiziale che compare dopo le alterazioni glomerulari ed è indice di patologia avanzata associata a maggior rischio di ESKD.³¹⁻³³

Nonostante la diagnosi di nefropatia diabetica sia istologica, nella pratica clinica è più comune effettuare una diagnosi clinica presunta (senza praticare biopsia), che si basa sulla presenza di:

- lunga durata del diabete e/o retinopatia diabetica;
- albuminuria persistente e/o riduzione del GFR persistente;
- esclusione di altre cause di nefropatia.

La durata del diabete (almeno 5 anni) è un criterio necessario affinché si possano rendere manifesti i danni renali dopo la prima fase di iperfiltrazione glomerulare, per esposizione al prediabete e all'iperglicemia.³⁴ Inoltre, in presenza di retinopatia diabetica proliferativa si presume la concomitanza di altre complicanze microvascolari diabetiche, come quelle glomerulari.³⁵ Per quanto riguarda l'albuminuria, a causa della grande variabilità intraindividuale dell'escrezione di albumina, dovuta a vari fattori (controllo glicemico, esercizio fisico, infezioni delle vie urinarie (IVU), elevato intake proteico)³⁶, la diagnosi clinica si basa sulla valutazione dell'albuminuria presente in almeno due su tre campioni ottenuti nell'arco di almeno tre mesi.³⁷

Un'albuminuria di grado A3 si presenta solitamente con una storia di diabete di almeno 10 anni o in presenza di scarso controllo glicemico (Hb glicata >9%).⁸ È possibile riscontrare proteinuria nel range nefrosico quando la storia di diabete supera 10-15 anni.⁸ Il GFR è convenzionalmente definito ridotto quando è inferiore a 60 mL/min/1,73 m².

Per escludere altre cause di nefropatia, risulta rilevante la valutazione del sedimento urinario. In soggetti con nefropatia diabetica, in presenza di albuminuria severa, si può riscontrare anche microematuria al sedimento^{38,39}, mentre la presenza di globuli rossi dismorfici o cilindri di emazie è reperto non comune nella nefropatia diabetica e che dovrebbe porre il sospetto di altre ipotesi diagnostiche.⁴⁰

Inoltre, un'albuminuria A3 insorta nei primi 5 anni dall'insorgenza di diabete o un GFR decline > 5 mL/min/anno suggeriscono di valutare eziologie alternative.

Trattamento

Le linee guida più recenti per la gestione della nefropatia diabetica sono le linee guida KDIGO 2024, che condividono alcuni principi generali del trattamento della malattia renale cronica, tra cui:

- modifiche dello stile di vita (perseguendo un controllo ottimale del peso corporeo, una dieta salutare, la pratica di

attività fisica regolare ed eliminando l'eventuale abitudine tabagica);

- controllo della pressione arteriosa, della glicemia e della dislipidemia;
- eventuale gestione di anemia, acidosi ed anomalie elettrolitiche.

Inoltre, sono oggi disponibili e indicati anche farmaci che hanno un dimostrato effetto anti-albuminurico nonché nefroprotettivo e cardioprotettivo: sistema renina-angiotensina (RAS)-inibitori, Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2)-inibitori, Non-Steroidal Mineralcorticoid Receptor Antagonist (ns-MRA), agonisti recettoriali del Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1 RA). In particolare, la nefroprotezione e cardioprotezione si esplicano nella riduzione del rischio di ESKD, dialisi e morte renale, e di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, nonché della prevenzione del peggioramento dello scompenso cardiaco e nella riduzione dell'ospedalizzazione e mortalità da tutte le cause.

I RAS-inibitori (ACE-i o ARBs) hanno un ruolo, oltre che antipertensivo, anche antiproteinurico e, attraverso la riduzione della caduta del filtrato, anche nefroprotettivo. Non sono state dimostrate differenze significative nell'utilizzo di ACE-i o ARBs.⁴¹⁻⁴³ È noto, inoltre, che l'utilizzo combinato di ACE-i + ARBs, così come l'associazione con Aliskiren (inibitore diretto della renina), non apporta migliori risultati in termini di riduzione del rischio di progressione della malattia renale cronica, rispetto alla monoterapia, e aumenta il rischio di effetti collaterali (iperkaliemia e insufficienza renale acuta).^{44,45}

Per quanto riguarda gli SGLT2-i, non si limitano solo al miglioramento del controllo glicemico (inducendo glicosuria), ma agiscono anche sulla correzione dell'iperfiltrazione glomerulare, determinando natriuresi e ripristinando il funzionamento del feedback tubulo glomerulare.⁴⁶

I maggiori rischi da considerare sono le infezioni uro-genitali, prevenibili con adeguate norme di igiene intima.

Il Finerenone è un antagonista non steroideo del recettore dei mineralcorticoidi che ha effetti antinfiammatori e antifibrotici⁴⁷. Rispetto agli antagonisti steroidei, il Finerenone non è gravato dalla numerosità degli effetti collaterali di tipo ormonale ed è caratterizzato da un rischio di iperkaliemia di minore entità.⁴⁸

I GLP-1 RA sono particolarmente indicati in caso di obesità, insulino-resistenza, diabete scompensato (Hb glicata >7%), GFR <45 mL/min/1,73 m². Per gli effetti collaterali gastrointestinali sono controindicati in pazienti con pancreatite, neoplasia endocrina multipla (MEN) e soggetti sottopeso.

Nell'utilizzo di queste diverse categorie di farmaci è da ricordare che un incremento di circa il 30% del valore di creatinemia rispetto al basale, che poi si stabilizza nell'arco del primo/secondo mese di terapia, è considerato accettabile ed è un

Clinical Practice

Solo per uso personale. Non è consentito nessun altro uso senza autorizzazione. © 2025 Clinical Practice. Tutti i diritti sono riservati.

effetto atteso che non richiede sospensione del trattamento o cambi di dosaggio.⁴⁹

Recentemente è stato pubblicato il trial clinico randomizzato CONFIDENCE che valutava l'utilizzo dell'associazione di più di un farmaco nefroprotettivo. Dallo studio è emerso che l'utilizzo di terapia combinata Finerenone ed Empagliflozin sia più efficace della monoterapia con solo Finerenone o solo Empagliflozin in termini di riduzione dell'albuminuria, risultata del 32% col Finerenone, del 18% con Empagliflozin e del 52% con l'associazione dei due.⁵⁰

Il seguente caso clinico valuta l'utilizzo del Finerenone inserito in terapia dopo tre anni di trattamento nefroprotettivo con RAS-inibitori ed SGLT2-inibitore.

Caso clinico: esperienza in real life dell'utilizzo del Finerenone nella malattia renale diabetica

Il paziente è seguito dal 2021 presso il reparto di Nefrologia e Dialisi dell'AOU L. Vanvitelli, ed è attualmente ancora in follow up nefrologico. Il seguente articolo pone l'attenzione sulla valutazione dei risultati terapeutici ottenuti nell'ultimo anno (2024-2025) con l'utilizzo del Finerenone.

Caratteristiche del paziente all'ingresso (dati del 2021)

- Sesso: maschio
- Età: 70 anni
- Durata del diabete: 16 anni
- Primo riscontro di malattia renale: 02/02/2021
- Comorbidità significative presenti: Ipertensione arteriosa, dislipidemia
- Elementi in ingresso (inclusi GFR e ACR):
 - Prima visita (ottobre 2021): GFR 44 mL/min/1,73 m², proteinuria 3.77 g/24h, albuminuria 2.775 g/24h

Fattori di rischio cardiovascolari:

- Ipertensione arteriosa dal 2009 (età 59 anni);
- Diabete mellito di tipo 2 dal 2009 (età 59 anni);
- Dislipidemia;
- Aterosclerosi biforcata carotidea e carotide comune sinistra.

Inquadramento renale:

- Dall'anamnesi familiare si segnala che due fratelli con lunga storia di diabete mellito presentavano insufficienza renale terminale, di cui uno ha ricevuto trapianto renale, e un altro in emodialisi;
- Primo dato di creatinemia è risalente al 2021 (1,47 mg/dL; cui corrispondeva un GFR di 50 mL/min/1,73 m²);
- Primo dato di proteinuria disponibile è risalente al 2021 con la costante positività al dipstick per albuminuria (100 mg/dL) e confermato dalla raccolta delle urine delle 24h

che mostrava proteinuria di 3,77 g e albuminuria di 2,77 g;

- Presenza di rari globuli rossi al sedimento urinario;
- Profilo pressorio non dipping in base all'ABPM effettuato a dicembre 2021.
- All'ecografia dell'addome completo del 2021: rene dx 90 mm DL, rene sx 92 mm DL, rapporto cortico-midollare inferiore alla norma come da note di IRC e assenza di patologie ostruttive delle vie urinarie.

Diagnosi

Il riscontro di reni già ipoplasici, con scarso rapporto cortico-midollare, è stato interpretato come un segno di cronicità della malattia renale che, in relazione alla lunga durata del diabete e sulla base anche del riscontro di ridotto GFR, proteinuria e albuminuria persistente (di grado A3) con microematuria, ha fatto concludere per una diagnosi clinica di malattia renale diabetica.

Prognosi

Date le caratteristiche clinico-anamnestiche, laboratoristiche e strumentali, il paziente è stato valutato come un soggetto ad alto rischio cardiovascolare e ad alto rischio di progressione della malattia renale (con alto rischio di ESKD, di dialisi e morte).^{51, 5-7}

Terapia

In anamnesi farmacologica il paziente assumeva: Pantoprazolo 20 mg 1 cp/die, Manidipina 20 ½ cp/die, Valsartan 40 mg 1 cp/die, Calcitriolo 0,5 mcg 1 cp/die, Alfu-zosina 10 mg 1 cp/die, Allopurinolo 300 mg ½ cp/die, Atorvastatina 10 mg 1 cp/die.

Per la gestione terapeutica della malattia renale diabetica, si è scelto di utilizzare uno ad uno i pilastri della terapia di nefroprotezione: RAS-inibitori + SGLT2-inibitori + ns-MRA. La prima strategia terapeutica adottata è stata quella di aumentare il dosaggio del Valsartan a 80 mg (massima dose clinicamente tollerata). Un SGLT2-inibitore è stato introdotto dal diabetologo nel 2021 (Empagliflozin 10 mg). Infine, data la presenza di malattia renale progressiva e un nuovo incremento di proteinuria e albuminuria nonostante terapia con RAS-inibitori ed SGLT2-inibitori, il passo successivo sarebbe stato quello di introdurre il Finerenone 10 mg/die per poi successivamente titolarlo a 20 mg/die.

Intolleranze farmacologiche e problemi di compliance

Dai dati anamnestici era emerso un rialzo di creatinemia acuto nel 2019 dopo assunzione di Fenofibrato, e risoltosi con sospensione del farmaco; per cui si era deciso di non introdurre più in terapia il Fenofibrato per il controllo lipidico. Si ritiene che questo precedente possa aver innescato

sentimenti di scetticismo e sfiducia che abbiano minato la compliance di questo paziente, con comparsa di timore nei confronti di qualsiasi farmaco comporti un rialzo di creatininemia, seppur atteso. Il paziente è noto, infatti, per la scarsa compliance alle terapie:

- segue in maniera discontinua la terapia ipolipemizzante alternandola con integratori;
- ha reso manifesti i suoi dubbi nei confronti di nuovi farmaci introdotti di volta in volta in terapia (ad esempio, richiedendo, durante la prima visita nefrologica, importanti rassicurazioni sull'adeguatezza dell'Empagliflozin introdotto in terapia dal diabetologo nel 2021);
- mostrerà nel 2024 perplessità anche sul Finerenone.

Storia clinica negli anni 2021-2024

Da ottobre 2021 a giugno 2023, grazie alla terapia con RAS-inibitori ed SGLT2-inibitori il paziente ha mostrato un notevole miglioramento dei parametri laboratoristici, arrivando a mostrare alla raccolta delle urine delle 24h una proteinuria di 1,14 g/24h e un'albuminuria di 0,74 g/24h. Tuttavia, a partire da giugno 2023, nei successivi follow-up, si è registrato un progressivo peggioramento dei parametri suddetti, fino a giugno 2024, data in cui si riscontravano: GFR 31 mL/min/1,73 m², proteinuria 2,04 g/24h, albuminuria 1,1 g/24h.

Seguendo le linee guida KDIGO 2024, è stato scelto il Finerenone per far fronte ad un nuovo incremento di proteinuria e albuminuria comparso nonostante la terapia con RAS-inibitori ed SGLT2-inibitori. Inoltre, l'introduzione del Finerenone è stata ponderata, oltre che per gli outcomes renali di proteinuria e albuminuria, anche per i suoi effetti cardioprotettivi e nefroprotettivi, per cui risulta particolarmente indicato in un paziente ad alto rischio cardiovascolare e renale, e tenendo conto dei valori del K⁺ sierico di 4,5 mEq/L che ne consentivano l'introduzione in terapia. Purtroppo, questa scelta terapeutica non è stata inizialmente ben accolta dal paziente, che ha dichiarato apertamente il suo timore di reazioni avverse e i suoi dubbi sull'efficacia del farmaco. Questo ha determinato un ritardo dell'introduzione del Finerenone di mesi interi rispetto a quanto da noi proposto. La sfida intrapresa è stata quella di rendere il paziente compliant alla terapia con Finerenone con due obiettivi principali:

- ottenere una riduzione della proteinuria e dell'albuminuria;
- rallentare la progressione dell'insufficienza renale.

Storia clinica nell'anno 2024-2025

Sono stati utilizzati diversi approcci per migliorare la compliance di questo paziente, tra cui: l'utilizzo di una comunicazione efficace, la valutazione del bilancio ri-

schio-beneficio ponderando i vantaggi e gli svantaggi della terapia con Finerenone insieme al paziente, lasciando sempre e comunque spazio al suo libero arbitrio, affinché potesse effettuare una scelta con piena consapevolezza e cognizione di causa. Alla visita di giugno 2024 si riscontravano: GFR 31 mL/min/1,73 m², proteinuria 2,04 g/24h, albuminuria 1,1 g/24h. Nella stessa data il paziente ha deciso di iniziare il trattamento con Finerenone 10 mg.

Evoluzione del quadro

Dopo un mese di trattamento è stato registrato un aumento di creatininemia (da 2,08 a 2,55 mg/dL), come atteso, e un aumento della potassiemia (da 4,5 a 5 mEq/L).

Pertanto, non è stata necessaria nessuna modifica terapeutica ed il trattamento è proseguito per circa un anno con follow-up periodici in cui si effettuava la valutazione sia dei parametri clinici che laboratoristici.

All'esame clinico di ogni visita non è stata registrata nessuna alterazione significativa rispetto a quanto riscontrato prima dell'introduzione del Finerenone: peso corporeo stabile nel tempo, frequenza cardiaca sempre nei range di normalità (60-100 bpm), pressione arteriosa sempre tra 110/70 mmHg e 130/80 mmHg, edemi declivi sempre assenti, parametri risultati stabili anche dopo la titolazione del farmaco a 20 mg, avvenuta a maggio 2025.

Per quanto riguarda i parametri laboratoristici: il Finerenone ha determinato una caduta progressiva di proteinuria e albuminuria con un GFR stabile nel tempo. L'andamento dei suddetti parametri non è stato lineare ma con delle variazioni caratteristiche.

In particolare:

- sia all'introduzione del Finerenone 10 mg, sia alla titolazione a 20 mg sono corrisposti incrementi di creatininemia, riscontrabili però solo dopo il primo mese, mentre nei mesi successivi si è tornati ad avere un GFR uguale a quello antecedente l'introduzione del farmaco e soprattutto stabile nel tempo (**Figura 1**).
- sia all'introduzione del Finerenone 10 mg, sia alla titolazione a 20 mg sono corrisposti una notevole riduzione dei valori di albuminuria e proteinuria dopo il primo mese, seguiti da un lieve rialzo e una caduta più lenta e progressiva nei mesi successivi (**Figura 2**).

Valutazione degli eventi avversi

Sono stati monitorati i livelli di potassiemia e non è stato mai riscontrato un livello K⁺ >5 mEq/L durante tutto il periodo di trattamento con Finerenone. Pertanto, il trattamento è avvenuto in maniera continuativa, il farmaco non è stato mai sospeso e non è stata necessaria l'aggiunta di chelanti del potassio (**Figura 3**).

Case report: alla FINE...RENONE vince anche la paura

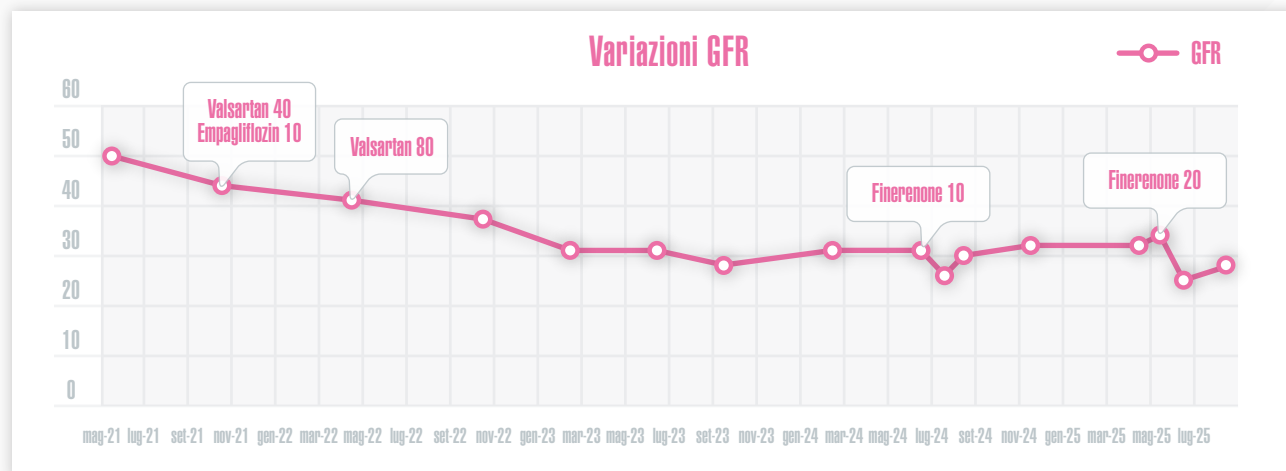


Figura 1 - Variazioni nel tempo di GFR espresso in mL/min/1,73 m²

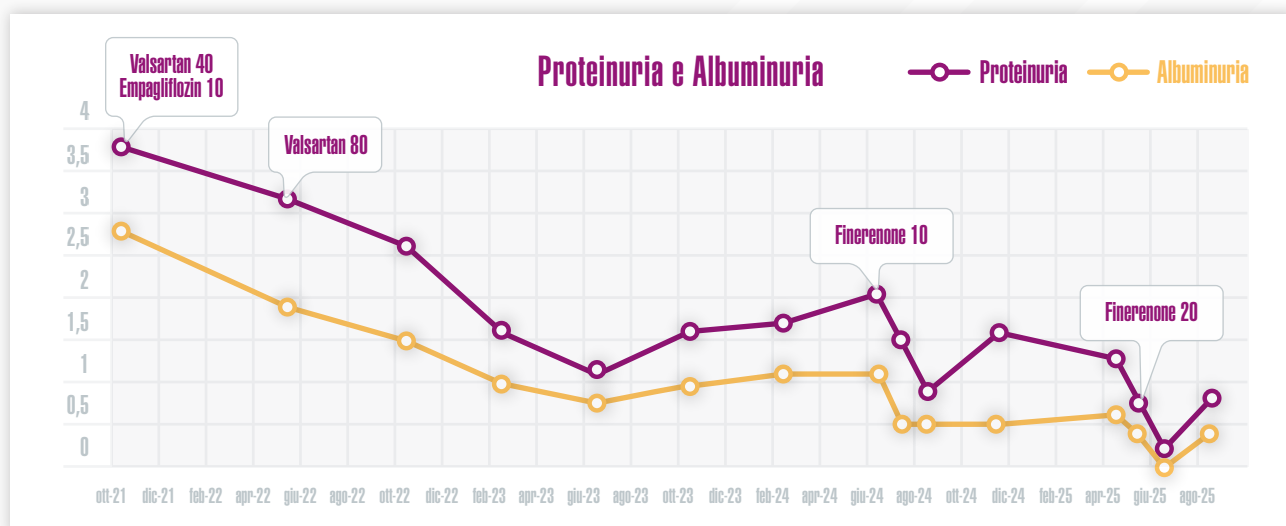


Figura 2 - Variazioni nel tempo di proteinuria e di albuminuria, espresse in g/24h

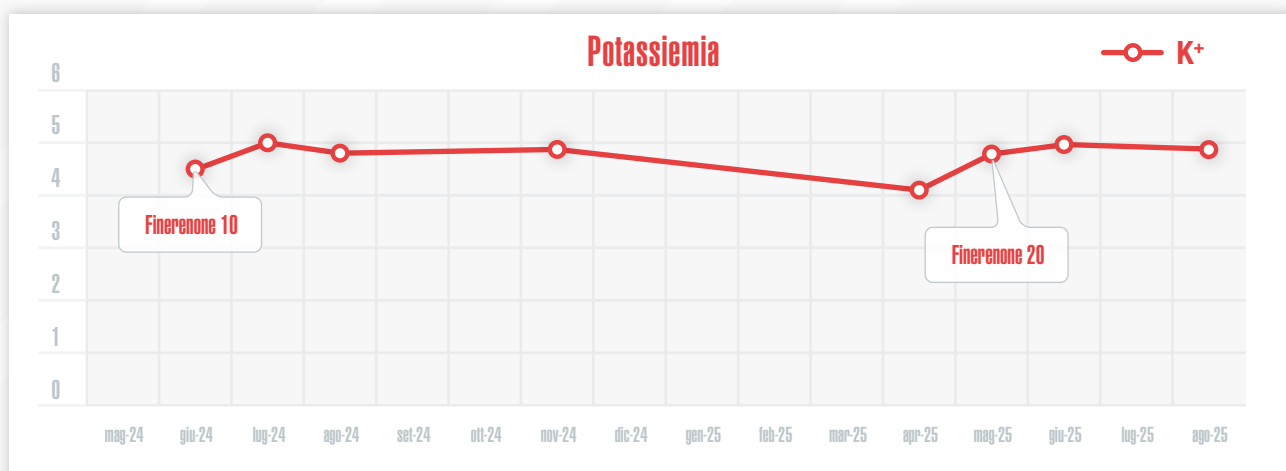


Figura 3 - Valori di potassiemia (espressi in mEq/L) durante il trattamento con Finerenone

Interpretazione dei risultati

Sono stati registrati notevoli miglioramenti di proteinuria e di albuminuria e una riduzione della progressione della malattia renale valutata attraverso il calcolo del GFR decline. In particolare:

- Si è potuto far fronte ad un nuovo incremento di proteinuria e albuminuria insorti dopo tre anni di trattamento con RAS-inibitori alla massima dose tollerata ed SGLT2-inibitori. Grazie alla terapia con Finerenone, in un anno di trattamento, si è potuta determinare un'ulteriore riduzione della proteinuria che è risultata del 61% (da 2,04 a 0,8 g/24h) e dell'albuminuria del 73% (da 1,1 a 0,3 g/24h).
- Nella valutazione del GFR decline (**Tabella 1**):
 - prima del trattamento con Finerenone, attraverso la terapia con RAS-inibitori alla massima dose tollerata ed SGLT2-inibitori (passando da un GFR di 50 mL/min/1,73 m² ad maggio 2021 a 31 mL/min/1,73 m² a

giugno 2024) il GFR decline era di 6,3 mL/min/anno.

- aggiungendo il Finerenone in terapia, il GFR è passato da 31 mL/min/1,73 m² a giugno 2024 a 28 mL/min/1,73 m² ad agosto 2025, con un GFR decline di 2,6 mL/min/anno. Quindi una riduzione della caduta del filtrato del 59%.

È stata inoltre effettuata un'ulteriore analisi sull'aspettativa di vita lontano dalla dialisi. Si stima che:

- Prima dell'introduzione in terapia del Finerenone un paziente che aveva un filtrato di 31 mL/min/1,73 m² a 74 anni, con un GFR decline di 6,3 mL/min/anno sarebbe arrivato alla necessità di iniziare la dialisi a circa 77 anni (tempo di vita lontano dalla dialisi di circa 3 anni);
- Con l'introduzione del Finerenone, avendo raggiunto in un anno di terapia un filtrato di 28 mL/min/1,73 m² a 75 anni, con un GFR decline di 2,6 mL/min/anno arriverebbe alla necessità di iniziare la dialisi a circa 81 anni (tempo di vita lontano dalla dialisi di circa 6 anni).

Tabella 1 - Valutazione del GFR decline prima e dopo l'introduzione del Finerenone

Data	Creatininemia (mg/dL)	GFR (mL/min/1,73 m ²)	GFR decline
26/05/2021	1,47	50	GFR decline: 6,3 mL/min/anno
04/10/2021	1,66	44	
07/04/2022	1,76	41	
03/10/2022	1,91	37	
21/02/2023	2,25	31	
13/06/2023	2,24	31	
04/09/2023	2,38	28	
01/02/2024	2,08	31	
04/06/2024	2,08	31	Inizio Finerenone
01/07/2024	2,55	26	GFR decline: 2,6 mL/min/anno
19/08/2024	2,21	30	
18/11/2024	2,11	32	
07/04/2025	2,04	32	
26/05/2025	1,94	34	
30/06/2025	2,51	25	
05/08/2025	2,36	28	

Case report: alla FINE...RENONE vince anche la paura

Pertanto, in questo paziente il tempo di vita lontano dalla dialisi, grazie al trattamento con Finerenone, è raddoppiato.

Gradimento del paziente

Il Finerenone ha rappresentato una nuova opportunità di cura in un paziente che stava iniziando a peggiorare nonostante già facesse uso di farmaci cardioprotettivi e nefroprotettivi.

La presa di coscienza di una condizione progressiva ha fatto sì che il paziente si affidasse alle cure mettendo da parte timori e perplessità. Nel tempo, nonostante i dubbi iniziali, il paziente si è fortemente ricreduto sull'efficacia del nuovo trattamento con Finerenone ed è rimasto felicemente sorpreso dai miglioramenti ottenuti. Ad oggi è totalmente compliant, attento alle terapie e felice di condurre una vita ancora lontano dalla dialisi.

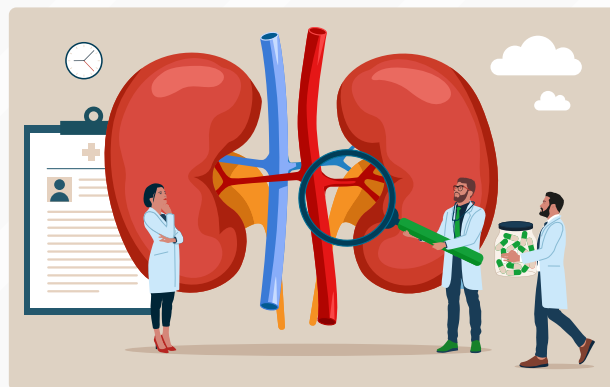
Conclusioni

Nel management della malattia renale diabetica di questo paziente è stato utilizzato un approccio di tipo "stepwise" introducendo più di un farmaco nefroprotettivo (RAS-inibitori + SGLT2-inibitori + Finerenone). Con l'aggiunta del Finerenone, dopo un anno di trattamento, si è determinata una riduzione del 61% di proteinuria, del 73% di albuminuria e del 59% del GFR decline.

Il trattamento con Finerenone rappresenta oggi una grande arma per migliorare gli outcomes renali di proteinuria e albuminuria nei pazienti con malattia renale diabetica. Nello specifico, il Finerenone ha dimostrato di essere una valida soluzione terapeutica per la riduzione dell'albuminuria, rafforzando il beneficio nefroprotettivo complessivo. Risulta, inoltre, efficace nel ridurre la progressione dell'insufficienza renale cronica, riuscendo a stabilizzare la caduta del GFR, ampliando il tempo di vita lontano dalla dialisi e contribuendo a garantire una buona qualità di vita. È da considerare,

quindi, uno dei pilastri della nefroprotezione, che, agendo attraverso un meccanismo d'azione differente, può essere utilizzato insieme agli altri farmaci nefroprotettivi per potenziarne i benefici, e determinando, quindi, un effetto aggiuntivo e sinergico.

L'esperienza riportata vuole essere, oltre che una testimonianza dei notevoli effetti del Finerenone come opportunità terapeutica della nefropatia diabetica, anche uno specchio della realtà clinica quotidiana, fatta anche di sfide per superare ostacoli di compliance per l'inizio di un trattamento che a volte possono risultare tanto banali quanto complessi. Alla base delle strategie di trattamento si rende necessaria la personalizzazione del rapporto medico-paziente, che, attraverso una fine ricerca empatica, si esplica anche nella scelta dell'approccio di comunicazione più efficace, che tenendo conto delle singole inclinazioni, sia in grado di condurre il paziente verso l'eliminazione degli atteggiamenti di chiusura, costruendo la fiducia verso le nuove frontiere di trattamento, che sono già state sperimentate e considerate come valide e sicure.



Contributo degli autori

M. G. A. ha condotto le attività di selezione del caso clinico, analisi degli effetti del trattamento, scrittura del paper, realizzazione dei grafici.

C. G. ha supervisionato lo studio.

Bibliografia

1. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Association, American Diabetes. 1, s.l. : John Wiley and Sons, 7 dicembre 2018, Diabetes Care, Vol. 42, p. 124-138.
2. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. A S Levey, R Atkins, J Coresh, E P Cohen, A J Collins, K-U Eckardt, M E Nahas, B L Jaber, M Jadoul, A Levin, N R Powe, J Rossert, D C Wheeler, N Lameire, G Eknoyan. 3, Aug 2007, Kidney International, Vol. 72.
3. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. G C Viberti, R D Hill, R J Jarrett, A Argyropoulos, U Mahmud, H Keen. 26 Jun 1982, Lancet.
4. Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. R G Nelson, W C Knowler, D J Pettitt, M F Saad, M A Charles, P H Bennett. Sep 1991, Jama International Medicine.
5. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. Ian H de Boer 1, Xiaoyu Gao, Patricia A Cleary, Ionut Bebu, John M Lachin, Mark E Molitch, Trevor Orchard, Andrew D Paterson, Bruce A Perkins, Michael W Steffes, Bernard Zinman. 11, 7 Nov 2016, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, Vol. 11, p. 1969-1977.
6. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Amanda I Adler 1, Richard J Stevens, Sue E Manley, Rudy W Bilous, Carole A Cull, Rury R Holman e GROUP, UKPDS. 1, Jan 2003, Kidney International, Vol. 63.
7. Relative Incidence of ESRD Versus Cardiovascular Mortality in Proteinuric Type 2 Diabetes and Nephropathy: Results From the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) Database. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. 1, Jan 2012, American Journal of Kidney Diseases, Vol. 59, p. 75-83.
8. Renal Outcomes in Patients with Type 1 Diabetes and Macroalbuminuria. Ian H de Boer *, Maryam Afkarian *, Tessa C Rue †, Patricia A Cleary ‡, John M Lachin ‡, Mark E Molitch §, Michael W Steffes , Wanjie Sun ‡, Bernard Zinman. 10, 12 Jun 2014, Journal of the American Society of Nephrology, Vol. 25, p. 2342-2350.
9. Temporal and Demographic Trends in Glomerular Disease Epidemiology in the Southeastern United States, 1986–2015. Michelle M O'Shaughnessy, Susan L Hogan, Caroline J Poulton, Ronald J Falk, Harsharan K Singh, Volker Nickleit, J Charles Jennette. 4, 21 Mar 2017, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, Vol. 12, p. 614-623.
10. Albuminuria in type 2 diabetes mellitus: from remission to progression. Yassamine Bentata 1, Ilham Karimi 1, Nawal Benabdellah 1, Fatiha El Alaoui 1, Intissar Haddiya 1, Redouane Abouqal 2 3. 3, 2016, Renal Failure, Vol. 38, p. 481-483.
11. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. Aleksandar Denic 1, Richard J Glasscock 1, Andrew D Rule 2. 1, Jan 2016, Advances in Chronic Kidney Disease | Journal, Vol. 23, p. 19-28.
12. Longitudinal changes in estimated and measured GFR in type 1 diabetes. Ian H de Boer 1, Wanjie Sun, Patricia A Cleary, John M Lachin, Mark E Molitch, Bernard Zinman, Michael W Steffes. 4, Apr 2014, Journal of the American Society of Nephrology, Vol. 25.
13. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. Flavio Gaspari 1, Piero Ruggenenti, Esteban Porrini, Nicola Motterlini, Antonio Cannata, Fabiola Carrara, Alejandro Jiménez Sosa, Claudia Cella, Silvia Ferrari, Nadia Stucchi, Aneliya Parvanova, Ilian Iliev, Roberto Trevisan, Antonio Bossi, Jelka Zaletel,. 1, Jul 2013, Kidney International, Vol. 84, p. 164-173.
14. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Katherine R Tuttle 1, Mark C Lakshmanan 2, Brian Rayner 3, Robert S Busch 4, Alan G Zimmermann 2, D Bradley Woodward 2, Fady T Botros 2. 8, Aug 2018, The Lancet Diabetes & Endocrinology Home Page, Vol. 6, p. 605-617.
15. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Meg J. Jardine, M.B., B.S., Ph.D., Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Severine Bompont, B.Sc., Hiddo J.L. Heerspink, Pharm.D., Ph.D., David M. Charytan, M.D., Robert Edwards, M.P.H., +17 , for the CREDENCE Trial Investigat. 24, 14 Apr 2019, The New England Journal of Medicine, Vol. 380, p. 2295-2306.
16. Glomerular filtration rate decline in T2DM following diagnosis. The Verona newly diagnosed diabetes study-12. Giacomo Zoppini 1, Maddalena Trombetta 2, Ilaria Pastore 2, Corinna Brangani 2, Vittorio Cacciatori 2, Carlo Negri 2, Fabrizia Perone 2, Isabella Pichiri 2, Vincenzo Stoico 2, Daniela Travia 2, Elisabetta Rinaldi 2, Giuliana Da Prato 2, Cristina Bittante. May 2021, Diabetes Research and Clinical Practice, Vol. 175.
17. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. Bruce A Perkins 1, Linda H Ficociello, Betsy E Ostrander, Kristen H Silva, Janice Weinberg, James H Warram, Andrzej S Krolewski. 4, Apr 2007, Journal of the American Society of Nephrology, Vol. 18, p. 1353-1361.
18. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria. Hiroki Yokoyama 1, Shin-ichi Araki, Jun Honjo, Shinichiro Okizaki, Daishiro Yamada, Ryushi Shudo, Hitoshi Shimizu, Hirohito Sone, Tatsumi Moriya, Masakazu Haneida. 10, Oct 2016, Diabetes Care, Vol. 36, p. 3227-3233.
19. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. Mark E Molitch 1, Michael Steffes, Wanjie Sun, Brandy Rutledge, Patricia Cleary, Ian H de Boer, Bernard Zinman, John Lachin e Group, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. 7, Jul 2016, Diabetes Care, Vol. 33, p. 1536-1543.

Clinical Practice

Solo per uso personale. Non è consentito nessun altro uso senza autorizzazione.
© 2025 Clinical Practice. Tutti i diritti sono riservati.

Case report: alla FINE...RENONE vince anche la paura

20. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Digsu N Koye 1, Dianna J Magliano 2, Christopher M Reid 3, Christopher Jepson 4, Harold I Feldman 4, William H Herman 5, Jonathan E Shaw 2. 5, Nov 2018, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 72, p. 653-661.
21. The Presence and Consequence of Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Patients With Type 1 Diabetes. Lena M Thorn 1, Daniel Gordin 1, Valma Harjutsalo 1, Stefanie Hägg 1, Robert Masar 1, Markku Saraheimo 1, Nina Tolonen 1, Johan Wadén 1, Per-Henrik Groop 2, Carol M Forsblom 1 e Group, FinnDiane Study. 11, Nov 2015, *Diabetes Care*, Vol. 38, p. 2128-2133.
22. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Oyunchimeg Buyadaa 1 2, Dianna J Magliano 3 2, Agus Salim 4 5, Digsu N Koye 3 2, Jonathan E Shaw 3 2. 1, Jan 2020, *Diabetes Care*, Vol. 43, p. 122-129.
23. Kidney outcomes and all-cause mortality in people with type 2 diabetes exhibiting non-albuminuric kidney insufficiency. Yui Yamamoto 1, Ko Hanai 2, Tomomi Mori 1, Yoichi Yokoyama 1, Naoshi Yoshida 1, Hidekazu Murata 1, Tomohiro Shinozaki 3, Tetsuya Babazono 1. 1, Jan 2022, *Diabetologia*, Vol. 65, p. 234-245.
24. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Caroline S Fox 1, Kunihiro Matsushita, Mark Woodward, Henk J G Bilo, John Chalmers, Hiddo J Lambers Heerspink, Brian J Lee, Robert M Perkins, Peter Rossing, Toshimi Sairenchi, Marcello Tonelli, Joseph A Vassalotti, Kazumasa Yamagishi, Josef Coresh, Paul E. 9854, 10 Nov 2012, *Lancet*, Vol. 380, p. 1662-73.
25. Cardiovascular Outcomes According to Urinary Albumin and Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. Benjamin M Scirica 1, Ofri Mosenzon 2, Deepak L Bhatt 1, Jacob, A Udell 3,4, Ph Gabriel Steg 5,6, Darren K McGuire 7, KyungAh Im 1, Estella Kanevsky 1, Christina Stahre 8, Mikaela Sjöstrand 8, Itamar Raz 2, Eugene Braunwald 1. 2, 6 Dec 2017, *JAMA Cardiology*, Vol. 3, p. 155-163.
26. Cardiovascular events and all-cause mortality in a cohort of 57,946 patients with type 2 diabetes: associations with renal function and cardiovascular risk factors. Lucia Cea Soriano 1, Saga Johansson 2, Bergur Stefansson 3, Luis A García Rodríguez 4. Apr 2015, *Cardiovascular Diabetology*.
27. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. Toshiharu Ninomiya 1, Vlado Perkovic, Bastiaan E de Galan, Sophia Zounagas, Avinesh Pillai, Meg Jardine, Anushka Patel, Alan Cass, Bruce Neal, Neil Poulter, Carl-Erik Mogensen, Mark Cooper, Michel Marre, Bryan Williams, Pavel Hamet, Giuseppe Mancina, Mark W. 8, Aug 2009, *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 20, p. 1813-21.
28. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Paul E. Stevens, Sofia B. Ahmed, Juan Jesus Carrero, Bethany Foster, Anna Francis, Rasheeda K. Hall, Will G. Herrington, Guy Hill, Lesley A. Inker, Rümeyza Kazancioğlu, Edmund Lamb, Peter Lin, Magdalena Madero, Natasha McIntyre, Kelly Morrow, Glenda Roberts, Dharshana Sabanayagam, Elke Schaeffner, Michael Shlipak, Rukshana Shroff, Navdeep Tangri, Teerawat Thanachayanont, Ifeoma Ulasi, Germaine Wong, Chih-Wei Yang, Luxia Zhang, Adeera Levin. 13, Mar 2024. *Kidney international*, 105(4), S117-S314.
29. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; Morgan E Grams, Josef Coresh, Kunihiro Matsushita, Shoshana H Ballew, Yingying Sang, Aditya Surapaneni, Natalia Alencar de Pinho, Amanda Anderson, Lawrence J Appel, Johan Ärnlöv, Fereidoun Azizi, Nisha Bansal, Samira Bell, Henk J G Bilo, Nigel J Brunskill, Juan J Carrero, Steve Chadban, John Chalmers, Jing Chen, Elizabeth Ciemins, Massimo Cirillo, Natalie Ebert, Marie Evans, Alejandro Ferreira, Edouard L Fu, Masafumi Fukagawa, Jamie A Green, Orlando M Gutierrez, William G Herrington, Shih-Jen Hwang, Lesley A Inker, Kunitoshi Iseki, Tazeen Jafar, Simerjot K Jassal, Vivekanand Jha, Aya Kadota, Ronit Katz, Anna Köttgen, Tsuneo Konda, Florian Kronenberg, Brian J Lee, Jennifer Lees, Adeera Levin, Helen C Looker, Rupert Major, Cheli Melzer Cohen, Makiko Mieno, Mariko Miyazaki, Olivier Moranne, Isao Muraki, David Naimark, Dorothea Nitsch, Wonsuk Oh, Michelle Pena, Tanjala S Purnell, Charumathi Sabanayagam, Michihiro Satoh, Simon Sawhney, Elke Schaeffner, Ben Schöttker, Jenny I Shen, Michael G Shlipak, Smeeta Sinha, Benedicte Stengel, Keiichi Sumida, Marcello Tonelli, Jose M Valdivielso, Arjan D van Zuilen, Frank L J Visseren, Angela Yee-Moon Wang, Chi-Pang Wen, David C Wheeler, Hiroshi Yatsuya, Kunihiro Yamagata, Jae Won Yang, Ann Young, Haitao Zhang, Luxia Zhang, Andrew S Levey, Ron T Gansevoort. 3 Oct 2023. *Jama*, 2023, 330.13: 1266-1277.
30. Pathologic classification of diabetic nephropathy. Thijs W Cohen Tervaert 1, Antien L Mooyaart, Kerstin Amann, Arthur H Cohen, H Terence Cook, Cinthia B Drachenberg, Franco Ferrario, Agnes B Fogo, Mark Haas, Emile de Heer, Kensuke Joh, Laure H Noël, Jai Radhakrishnan, Surya V Seshan, Ingeborg M Bajema, Ja. 4, Apr 2010, *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 21, p. 556-563.
31. The Role of Vascular Lesions in Diabetes Across a Spectrum of Clinical Kidney Disease. Rosa Rodríguez-Rodríguez 1 2, Radovan Hojs 3, Francesco Trevisani 4, Enrique Morales 5, Gema Fernández 6 7, Sebastjan Bevc 3, Clara María Cases Corona 6, Josep María Cruzado 7 8, María Quero 7 8, Maruja Navarro Díaz 9, Arianna Bettiga 4, Federico Di Marco. 9, Jun 2021, *Kidney International Reports*, Vol. 6, p. 2392-2403.
32. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. P Fioretto 1, M Mauer, E Brocco, M Velussi, F Frigato, B Muollo, M Sambataro, C Abaterusso, B Baggio, G Crepaldi, R Nosadini. 12, Dec 1996, *Diabetologia*, Vol. 39, p. 1569-1576.

33. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. Elif I Ekinci 1, George Jerums, Alison Skene, Paul Crammer, David Power, Karey Y Cheong, Sianna Panagiotopoulos, Karen McNeil, Scott T Baker, Paola Fioretto, Richard J Macisaac. 11, Nov 2013, *Diabetes Care*, Vol. 36, p. 3620-3626.
34. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. Mohammed K Ali 1, Kai McKeever Bullard 2, Sharon Saydah 2, Giuseppina Imperatore 2, Edward W Gregg 2. 5, May 2018, *Lancet Diabetes & Endocrinology*, Vol. 6, p. 392-403.
35. The relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Qian Wang # 1, Haimei Cheng # 1, Shuangshuang Jiang 1, Li Zhang 1, Xiaomin Liu 1, Pu Chen 1, Jiaona Liu 1, Ying Li 2, Xiaocui Liu 2, Liqiang Wang 2, Zhaohui Li 2, Guangyan Cai 1, Xiangmei Chen 1, Zheyi Dong 1. 15, 26 Jan 2024, *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, Vol. 26.
36. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. C E Mogensen 1, E Vestbo, P L Poulsen, C Christiansen, E M Damsgaard, H Eiskjaer, A Frøland, K W Hansen, S Nielsen, M M Pedersen. 4, Apr 1995, *Diabetes Care*, Vol. 18, p. 572-581.
37. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Group, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work. 5S, Nov 2022, *Kidney International*, Vol. 102, p. S1-S127.
38. Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Shimin Jiang 1, Yining Wang 2, Zheng Zhang 1, Peilin Dai 2, Yue Yang 3, Wenge Li 4. Sep 2018, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 243, p. 288-300.
39. Hematuria and Renal Outcomes in Patients With Diabetic Chronic Kidney Disease. Hugo You-Hsien Lin 1, Sheng-Wen Niu 2, I-Ching Kuo 2, Lee-Moay Lim 3, Daw-Yang Hwang 3, Jia-Jung Lee 3, Shang-Jyh Hwang 4, Hung-Chun Chen 3, Chi-Chih Hung 5. 3, Sep 2018, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 256, p. 268-276.
40. Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. W M O'Neill Jr, J D Wallin, P D Walker. 3, Mar 1983, *American Journal of Kidney Diseases: Home Page*, Vol. 74, p. 389-395.
41. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. Anthony H Barnett 1, Stephen C Bain, Paul Bouter, Bengt Karlberg, Sten Madsson, Jak Jervell, Jukka Mustonen e Group, Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study. 19, 4 Nov 2004, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 351, p. 1952-1961.
42. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. 1, ONTARGET Investigators e Salim Yusuf, Koon K Teo, Janice Pogue, Leanne Dyal, Ingrid Copland, Helmut Schumacher, Gilles Dagenais, Peter Sleight, Craig Anderson. 15, 10 Apr 2008, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 358, p. 1547-1559.
43. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Johannes F E Mann 1, Roland E Schmieder, Matthew McQueen, Leanne Dyal, Helmut Schumacher, Janice Pogue, Xingyu Wang, Aldo Maggioni, Andrzej Budaj, Suphachai Chaithiraphan, Kenneth Dickstein, Matyas Keltai, Kaj Metsärinne, Ali Oto, Alexander Parkhomenko, L. 9638, 16 Ago 2008, *Lancet*, Vol. 372, p. 547-553.
44. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. Linda F Fried 1, Nicholas Emanuele, Jane H Zhang, Mary Brophy, Todd A Conner, William Duckworth, David J Leehey, Peter A McCullough, Theresa O'Connor, Paul M Palevsky, Robert F Reilly, Stephen L Seliger, Stuart R Warren, Suzanne Watnick, Peter Peduzzi, Pe. 20, 14 Nov 2013, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 369.
45. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., Barry M. Brenner, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Steven M. Haffner, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Nish Chaturvedi, M.D., +7 , for the ALTITUDE Investigators. 23, 6 Dec 2012, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 367, p. 2204-2213.
46. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. Hiddo J L Heerspink 1, Bruce A Perkins 1, David H Fitchett 1, Mansoor Husain 1, David Z I Cherney 2. 10, 6 Set 2016, *Circulation*, Vol. 134, p. 752-772.
47. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. Jonatan Barrera-Chimal 1, Sophie Girerd 2, Frederic Jaisser 3. 2, Ago 2019, *Kidney International*, Vol. 96, p. 302-319.
48. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. Rajiv Agarwal 1, Peter Kolkhof 2, George Bakris 3, Johann Bauersachs 4, Hermann Haller 5, Takashi Wada 6, Faiez Zannad 7. 2, 7 Jan 2021, *European Heart Journal (EHJ)*, Vol. 42, p. 152-161.
49. Initial Drops in Glomerular Filtration Rate with Certain Drug Classes Retard Kidney Disease Progression. George L Bakris 1, Matthew R Weir 2. 7, 2022, *American Journal of Nephrology*, Vol. 53, p. 513-515.
50. Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Rajiv Agarwal 1 2, Jennifer B Green 3, Hidido J L Heerspink 4, Johannes F E Mann 5 6, Janet B McGill 7, Amy K Mottl 8, Julio Rosenstock 9, Peter Rossing 10 11, Muthiah Vaduganathan 12, Meike Brinker 13, Robert Edfors 14, Na Li 15, Markus F Scheerer 16, Cha. 6, 7 Ago 2025, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 393, p. 533-543.
51. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Roberto Minutolo 1, Rajiv Agarwal, Silvio Borrelli, Paolo Chiodini, Vincenzo Bellizzi, Felice Nappi, Bruno Cianciaruso, Pasquale Zamboli, Giuseppe Conte, Francis B Gabbai, Luca De Nicola. 12, Jun 27, 2011, *Archives of internal medicine*, Vol. 171, pp. 1090-1098.

